

Ser. No. 913,500



日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
Office.

年月日 Application: 1977年7月28日

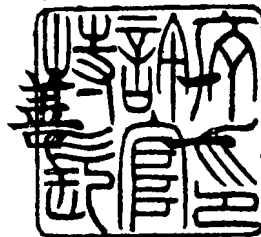
番号 Application Number: 昭和52年特許願第90772号

人(s): 山之内製薬株式会社

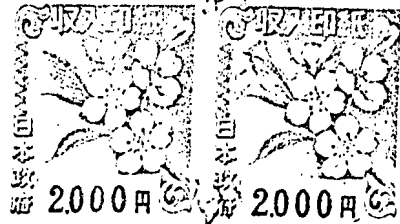
1977年7月28日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

熊谷



出証昭53-13641



(4,000円)

特

許

願(2)

前記号なし

後記号なし

昭和52年7月28日



特許庁長官 熊谷善二 殿

1. 発明の名称

新 抗 菌 化 合 物

2. 発 明 者

住所 神奈川県横浜市港北区錦が丘8の1

氏名 岩 波 勝 (ほか 5名)

3. 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名称 (667) 山之内製薬株式会社

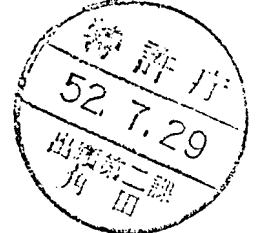
代表者 小 島 政 夫

4. 代 理 人

住所 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部

氏名 (0067) 佐々木 晃 一
TEL 960-5111



方 式 査



52 090772

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
(2) 委 任 状 1 通
(3) 願 書 (副 本) 1 通

6. 前記以外の発明者

住所 埼玉県浦和市大谷口 3180 の 3

氏名 前 田 哲 哉

住所 埼玉県新座市栗原 5-12-3

氏名 長 野 嘉 信

住所 東京都足立区保木間 840

氏名 藤 本 正 治

住所 埼玉県上尾市浅間台 3 丁目 24 番 10 号

氏名 長 野 憲 昭

住所 千葉県市川市国府台 5-20-10

氏名 山 崎 敦 城

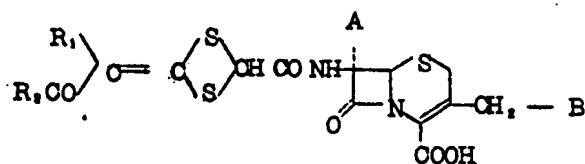
明 細 書

1. 発明の名称

新抗菌化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 式

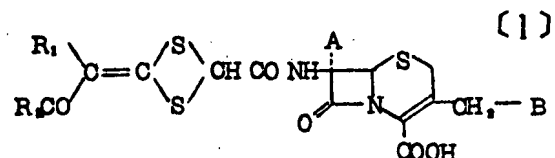


(式中 R_1 はカルボキシ基またはシアノ基を、 R_2 は置換または未置換のアミノ基もしくはは水酸基を、 A は水素原子またはメトキシ基を、および B は水素原子または1-メチルテトラゾール-5-イル基を意味する。)で示される化合物。

(2) 7β- { 4-(カルバモイルカルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル } カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸である 特許請求の範囲第(1)項記載の化合物

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



で示される新規なセファロスポリン誘導体またはその塩およびこれらの製造法に関する。

上記一般式(1)の化合物中、 R_1 はカルボキシル基またはシアノ基を、 R_2 は置換または未置換のアミノ基もしくは水酸基を、Aは水素原子またはメトキシ基を、およびBは水素原子または1-メチルテトラゾール-5-イル基を意味している。

茲に、上記 R_2 の置換アミノ基としては、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の低級アルキルアミノ基及びヒドロキシエチルアミノ基等のヒドロキシ低級アルキルアミノ基である。

従って上記一般式(1)で示される本発明の代表的化合物としてはつぎのものを挙げることで

きる。

7β- { 4-(カルバモイル カルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル } カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸

7β- { 4-(カルボキシ シアノメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル } -カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸

7- { 4-(カルバモイル カルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル } -カルボキサミド-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸

7- { 4-(カルバモイル カルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル } カルボキサミド-3-メチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸

7β- { 4-(カルボキシ メチルカルバモイルメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル } -カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸

7β- { 4- (カルボキシ 2-ヒドロキシエチルカルバモイルメチレン) - 1,3-ジチエタン-2-イル } -カルボキサミド-7α-メトキシ-3- (1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ²-セフェム-4-カルボン酸

本発明によって提供される化合物(I)はセファロスポリン核の7位の側鎖に1,3-ジチエタン環を有する点で、化学構造的に全く新しいセファロスポリン誘導体であり、且つすぐれた抗菌活性を示すので抗菌剤として有望である。今、化合物(I)の抗菌活性(最少有効阻止濃度)を市販のセファゾリン(CEZ)と対比して表示すると下記の通りである。

表 I

菌 名	最少有効阻止濃度 (μg/ml)		
	実施例1	実施例2	CEZ
エシェリヒア コリ NIHJ (E. coli)	0.09	≤ 0.20	3.13
クレブシエラ ニウモニアエ ATCC 10031 (Kleb. pneu.)	0.20	0.20	1.56
プロテウス ブルガリス OXK US (Pr. vulgaris)	0.78	0.78	3.13

本発明の化合物(I)は、広範囲の病原菌に対し抗菌活性を示し、上表 I から明らかなように、

殊にグラム陰性菌に属する幾つかの重要な病原菌に対してすぐれた効力が認められる。従って、本発明の化合物〔I〕は医薬品、殊に抗菌剤、飼料の添加剤、保存剤などとして有用である。

本発明の化合物は、そのままあるいはその塩として需要に供される。塩としては薬学的に許容される非毒性の塩基との塩であって好適なものとしては、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；アンモニウム塩またはジシクロヘキシルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、オルニチン塩、リジン塩などの有機塩基との塩が挙げられる。

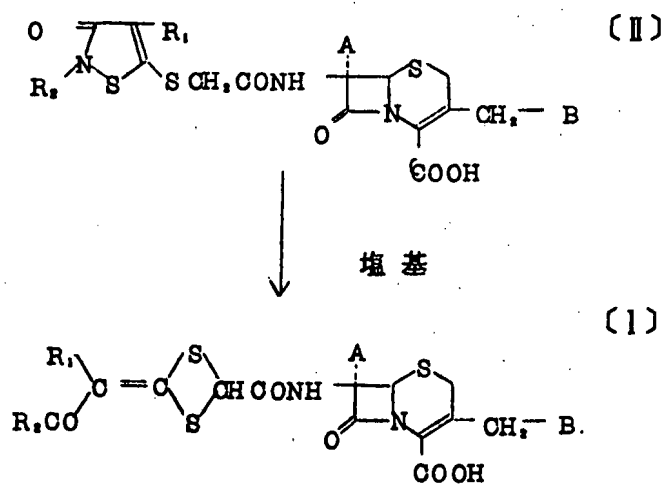
本発明の化合物またはその塩は、抗菌剤として経口的あるいは非経口的に投与される。投与量は、症状、体重などに応じて異なるが、成人で通常1日約250～3000 mgで、3～4回に分けて行なわれる。

投与に適した剤形は、注射剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤などであるが、これらの剤形

の調製には，製剤学上用いられる賦形剤，保存剤，安定剤などを添加し，通常の方法によって行いうる。

本発明によれば，前記化合物〔I〕は，つぎの方法により，製造することができる。

第 1 方法



（式中 R_1 ， R_2 ，A および B は前記の意味を有する。）

この方法は，7 位に（2，4－ジ置換－3－オキソイソチアゾール－5－イル）チオアセトアミノ基を有するセファロスポリン化合物〔II〕を塩基で処理することによって行なわれる。塩基と

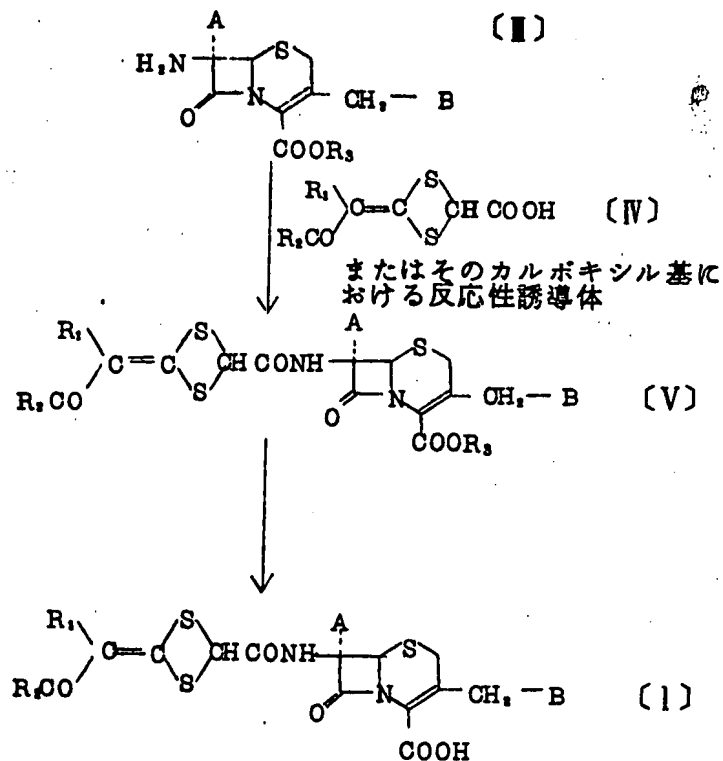
しては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムなどの弱塩基性物質が適当である。

この反応は、通常溶媒中で室温乃至冷却下で行なわれる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はないが、好ましくは水または水と混和しうるメタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを単独または適宜混合して使用される。

反応液から生成物の単離精製は常法に従って行なわれ、有機溶媒による抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィーによる分離精製が用いられる。

第 2 方法

この方法はつぎの反応式で示される。



(式中、 R_3 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。また、 R_1 、 R_2 、 A および B は前記の意味を有する。)

第 2 方法により本発明の目的化合物 (I) を生成せしめる反応は、7-アミノセファロsporin 誘導体 (II) またはその塩に 4-(置換-メチレン)

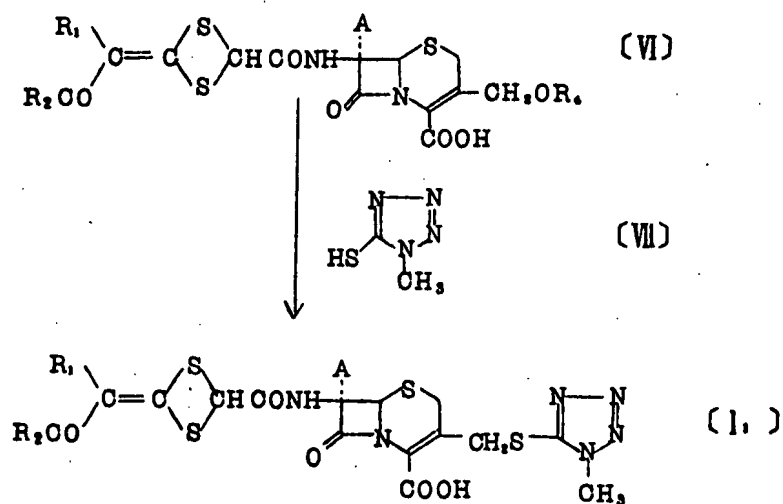
— 1,3 —ジチエタン— 2 —カルボン酸(Ⅳ)またはそのカルボン酸の反応性誘導体を反応させて化合物(Ⅴ)を作り，該化合物の R_1 がカルボキシル基の保護基であるときは，ついでこれを除去することによって行なわれる。

上記化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)との反応では，化合物(Ⅳ)はそのカルボン酸の反応性誘導体に導いたのち反応に供することができる。反応性誘導体の好適なものとしては，酸ハライド，混合酸無水物，活性エステル，活性アミド，酸無水物，酸アジド等である。化合物(Ⅳ)を遊離の状態で作作用させるときは，縮合剤を使用するとよい。縮合剤としては N, N' —ジシクロヘキシルカルボジイミド， N, N' —ジエチルカルボジイミド等が適当である。また，化合物(Ⅳ)の R_1 がカルボキシル基であるか， R_2 が水酸基であるときは，これらの活性基と化合物(Ⅲ)との副反応を回避するため，これらの活性基をあらかじめ *tert* —ブチル基，ベンズヒドリル基等の保護基で保護しておくといふ。化合物(Ⅲ)と化合物(Ⅳ)またはその反応性誘導体との反

応は加温乃至冷却下に行なわれるが、Aがメトキシ基である化合物(Ⅳ)を原料とする場合には、このメトキシ基が反応中にエピメリゼーションを受けることを回避するため、低温、殊に-20℃以下で行なうのが好ましい。こうして生成した7位に4-(置換-メチレン)-1,3-ジチエタン-2-カルボキサミド基を有するセファロsporin化合物(Ⅴ)はついで保護基を除去することにより目的化合物(Ⅰ)に導くことができる。

第3方法

本発明の目的化合物(Ⅰ)は下式の反応によっても製造される。



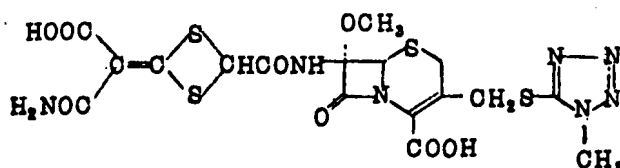
(式中 R_1 はアセチル基またはカルバモイル基を示す。また R_2 , A および B は前記の意味を有する。)

この方法は 7 β -[4-(置換-メチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド-セファロスポリン誘導体(VI)またはその塩類に 1-メチル-1H-テトラゾール-5-チオールまたはそのメルカプト基の水素におけるアルカリ金属置換体と反応させることにより行なわれる。反応は室温乃至加温下で、通常溶媒中で行なわれる。溶媒は、この反応に関与しない、たとえばアセトン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水またはリン酸緩衝液などであるが、これらは必要により混合して使用される。反応は中性附近で行なうとよい。出発物質として、1-メチル-1H-テトラゾール-5-チオールを遊離の状態を用いる場合は水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、トリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン等の塩基の存在下で行なうのが好適

である。反応終了後に生成物を単離するには、反応液を酸性となすことにより沈殿する生成物を採取するか、溶媒抽出による方法が用いられる。

以上、本発明の目的化合物を製造する2,3の方法を説明したが、本発明目的化合物はこれ以外の方法によっても作ることができる。それらについては適宜実施例中で説明する。

実施例 1.



7β-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボニ酸 6.0 g をメタノール 40 ml, 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 300 ml にとかし, 室温で5時間かきまぜる。この溶液を酢酸エチル 300 ml で洗浄し, 次いでこの溶液を希塩酸で酸性にし n-ブタノール-酢酸エチル(容量比 1:1)混液各 200 ml で2回同 100 ml で1回抽出する。有機層を合し, 塩化ナトリウム飽和水溶液各 50 ml で2回洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を減圧下留去する。残留物にエーテル 50 ml を加え生じた沈澱を濾取し, エーテル洗浄した後, 乾燥し, 粗製物を得る。粗製物

を溶離液としてクロロホルム-メタノール-ギ酸（容量比 100:20:1.5）混液を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

目的物を含むフラクションを集め溶媒を減圧留去し、 7β -{4-(カルバモイル カルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル}カルボキサミド- 7α -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボン酸 3.5 g を得る。

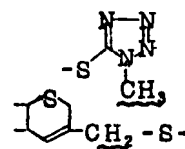
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6)

δ (ppm), 3.40 (3H) C_7 の CH_3 O-

3.61 (2H) C_2 の $-CH_2-$

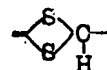
3.92 (3H)

4.30 (2H)



5.11 (1H) } C_6 の H と

5.14 (1H) }

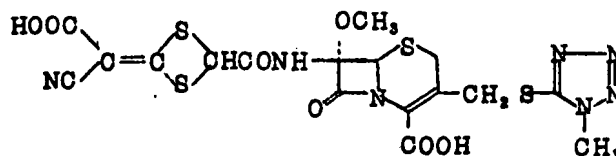


6.00 (1H) $-COOH$

7.50 (2H) $-CONH_2$

9.60 (1H) $-CONH-$ 


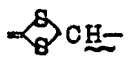
実施例 2.



- 1) 7β-[4-(カルバモイル カルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル]カルボキサミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸 1.0 g をクロロホルム 50 ml とアセトン 10 ml の混液中に懸濁し、ジフェニルジアゾメタン約 700 mg をクロロホルム 5 ml に溶かした溶液を滴下する。室温で 30 分かきませた後溶媒を留去する。残留物を溶離液としてクロロホルム-酢酸エチル（容量比 2 : 1）混液を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し目的物を単離，精製する。目的物を含むフラクションを集め溶媒を減圧留去し，7β-[4-(ベンズヒドリルオキシカルボニル カルバモイルメチレン)-1,3-ジチ

エタン-2-イル } カルボキサミド-7 α -メ
トキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-
イル)チオメチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボ
ン酸ベンズヒドリルエステル 0.8 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃)


δ (ppm) ;	3.52	(5H)	C ₂ の H と C ₇ の <u>CH₃O-</u>
	3.76	(3H)	
	4.35	(2H)	C ₃ の <u>CH₂-S-</u>
	4.86	(1H)	
	5.00, 5.03	(1H)	C ₆ の H
	6.90	(1H)	- <u>CH</u> - ϕ_2
	7.00	(1H)	
	7.30	(10H)	-OH < ϕ のフェニ ϕ ルの H

ロ) 7 β -{ 4-(ベンズヒドリルオキシカルボ
ニル カルバモイルメチレン)-1,3-ジチエ
タン-2-イル } カルボキサミド-7 α -メト
キシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イ
ル)チオメチル- Δ^5 -セフェム-4-カルボン酸
ベンズヒドリルエステル 1.0 g をクロロホルム

10 ml にとかし，氷冷下かきまぜながら，ピリジン 0.3 ml 及び五塩化リン 0.45 g を加え，更に室温で1時間かきまぜた後氷冷し，水 3 ml を加える。有機層と水層に分液し，有機層は水 2 ml で水洗後，無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。残留物を溶離液としてクロロホルム－酢酸エチル（容量比 4 : 1）混液を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し目的物を単離精製する。目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧留去し，7β-〔4-（ベンズヒドリルオキシカルボニル シアノメチレン）-1,3-ジチエタン-2-イル〕カルボキサミド-7α-メトキシ-3-（1-メチルテトラゾール-5-イル）チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 0.5 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃)

δ (ppm); 3.45 (5H) C₂ の H と C₇ の CH₃ O-

3.80 (3H) 

4.32 (2H) C₃ の -CH₂-S-

5.02 (2H) C_6 の H と $\text{—}\langle\text{S}\rangle\text{CH—}$

6.85 (2H) —CH— $\begin{smallmatrix} \phi \\ \phi \\ \phi \end{smallmatrix}$

7.30 (10H) —CH— $\begin{smallmatrix} \phi \\ \phi \\ \phi \end{smallmatrix}$ のフェニルの H

ハ) 7β - { 4 - (ベンズヒドリルオキシカルボ
ニル シアノメチレン) - 1,3 - ジチエタン -
2 - イル } カルボキサミド - 7α - メトキシ -
3 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル) チ
オメチル - Δ³ - セフェム - 4 - カルボン酸ベン
ズヒドリルエステル 0.5 g を塩化メチレン 2 ml
にとかし, トリフルオロ酢酸 - アニソール (容
量比 4 : 1) 混液 5 ml を -10℃ で加え, 更に
同温度で 30 分間かきまぜる。溶媒を低温にて
減圧留去する。残留物にエーテルを加え生ずる
沈澱を戸取し, 乾燥して粉末状の 7β - { 4 -
(カルボキシ シアノメチレン) - 1,3 - ジチエ
タン - 2 - イル } カルボキサミド - 7α - メト
キシ - 3 - (1 - メチルテトラゾール - 5 - イ
ル) チオメチル - Δ³ - セフェム - 4 - カルボン
酸 0.2 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆)

δ (ppm) ; 3.44 (3H) C₇ の CH₃ O

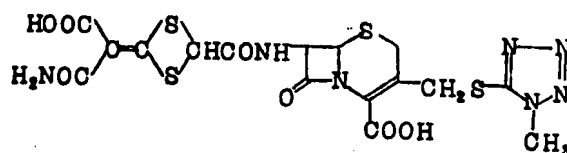
3.62 (2H) C₂ の H

4.30 (2H) O₃ の -CH₂-S

5.16 (1H) C₆ の H

5.52 (1H) $-\overset{\text{S}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-\text{CH}-$

実施例 3.




7-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ³-セフェム-4-カルボン酸 300mg を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml とメタノール 2 ml にとかし, 室温で 6 時間かきまぜる。この溶液を酢酸エチル 10 ml で洗浄後, 水層を分取し 10%塩酸溶液で酸性にした後, 酢酸エ

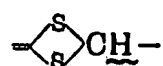
チル-n-ブタノール（容量比 1 : 1）混液各 20 ml で 2 回抽出する。抽出液を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下で留去する。残留物にエーテルを加え固化し、戸取して更にエーテルで洗浄し 7 - { 4 - (カルバモイルカルボキシメチレン) - 1,3 - ジチエタン - 2 - イル } カルボキサミド - 3 - (1 - メチルトetraゾール - 5 - イル) チオメチル - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸 200 mg を得る。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6)

δ (ppm) ; 3.72 (2H) C_2 の H

3.96 (3H) 

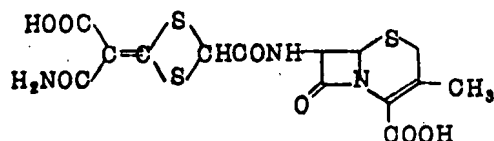
4.34 (2H) C_3 の $-CH_2-S-$

5.08 (1H) 

5.14 (1H) C_6 の H

5.72 (1H) C_7 の H

実施例 4.



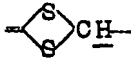
7-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-3-(1-メチルトetraゾール-5-イル)チオメチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 1.0 g を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml 及びメタノール 5 ml にとかし，室温で 1 時間かきまぜる。この溶液を酢酸エチル 20 ml で洗浄後水層を分取する。10%塩酸溶液で酸性にし生じた沈殿を戸取し，水洗し次いでエーテルで洗う。得られた粗製物を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し次いで 10%塩酸溶液を加え再沈殿させ，水及びエーテルで洗浄，乾燥し 7-{4-(カルバモイル カルボキシメチレン)-1,3-ジチエタン-2-イル}カルボキサミド-3-メチル- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸

0.5 g を得る。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆)

δ (ppm) ; 2.04 (3H) C₃ の CH₃

3.48 (2H) C₂ の H

5.10 (2H) C₆ の H と 

5.60 (1H) C₇ の H

代理人 佐々木 晃 一